

Aus dem Anaesthesie-Zentrum der Universitäts-Kliniken
Leiter: Professor Dr. H. Oehmig
und dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Zum Problem „Isokonzentration“: Beziehungen zwischen den Konzentrationen von Halothan im Atemgas und im Blut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ingrid Schaffernicht

aus Berlin

Marburg 1966

Aus dem Anaesthesie-Zentrum der Universitäts-Kliniken
Leiter: Professor Dr. H. Oehmig
und dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Zum Problem „Isokonzentration“: Beziehungen zwischen den Konzentrationen von Halothan im Atemgas und im Blut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ingrid Schaffernicht

aus Berlin

Marburg 1966



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg am 21.6.1966
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco
Referent: Prof. Dr. med. H. Oehmig
Correferent: Prof. Dr. med. M. Siess

MEINEN ELTERN

- 1. Mein Vater
- 2. Mein Mutter
- 3. Mein Großvater
- 4. Mein Großmutter
- 5. Mein Onkel
- 6. Mein Tante
- 7. Mein Nichte
- 8. Mein Neffe
- 9. Mein Cousin
- 10. Mein Cousine
- 11. Mein Schwager
- 12. Mein Schwägerin
- 13. Mein Schwarm
- 14. Mein Braut
- 15. Mein Bräutigam
- 16. Mein Schwarm
- 17. Mein Braut
- 18. Mein Bräutigam
- 19. Mein Schwarm
- 20. Mein Braut
- 21. Mein Bräutigam
- 22. Mein Schwarm
- 23. Mein Braut
- 24. Mein Bräutigam
- 25. Mein Schwarm
- 26. Mein Braut
- 27. Mein Bräutigam
- 28. Mein Schwarm
- 29. Mein Braut
- 30. Mein Bräutigam

Meinen Eltern

- 1. Mein Vater
- 2. Mein Mutter
- 3. Mein Großvater
- 4. Mein Großmutter
- 5. Mein Onkel
- 6. Mein Tante
- 7. Mein Nichte
- 8. Mein Neffe
- 9. Mein Cousin
- 10. Mein Cousine
- 11. Mein Schwager
- 12. Mein Schwägerin
- 13. Mein Schwarm
- 14. Mein Braut
- 15. Mein Bräutigam
- 16. Mein Schwarm
- 17. Mein Braut
- 18. Mein Bräutigam
- 19. Mein Schwarm
- 20. Mein Braut
- 21. Mein Bräutigam
- 22. Mein Schwarm
- 23. Mein Braut
- 24. Mein Bräutigam
- 25. Mein Schwarm
- 26. Mein Braut
- 27. Mein Bräutigam
- 28. Mein Schwarm
- 29. Mein Braut
- 30. Mein Bräutigam

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

- I EINLEITUNG
- II METHODIK
 - A) Charakteristika von Halothan
 - B) Bestimmungsmöglichkeiten von Halothan im Blut
 - C) Beschreibung der Halothan-Bestimmung im Blut
 - D) Bestimmung von Halothan im Atemgas
 - E) Das Phänomen der Isokonzentration
 - F) Beschreibung der Versuchsanordnung
 - G) Fehlermöglichkeiten
- III VERSUCHSERGEBNISSE
 - A) Eichkurven
 - B) Versuche ohne Isokonz-Messung
 - C) Versuche mit Isokonz-Messung
 - D) Koordination von Blut- und Isokonz-Werten
 - E) Beobachtungen am Narkometer
- IV DISKUSSION
 - A) Narkoseschemen
 - B) Diskussion zu der Methodik
 - C) Diskussion zu den Versuchsergebnissen
 - 1) Wie sind Messpunkte zu erklären, die außerhalb der Regressionsgeraden der einzelnen Patienten liegen?
 - 2) Warum nehmen die Regressionsgeraden nicht ihren Ursprung im Nullpunkt der X- und Y-Achse?
 - 3) Warum liegen die Regressionsgeraden adipöser Patienten an einer anderen Stelle im Koordinatensystem?
- V ZUSAMMENFASSUNG
- VI LITERATURVERZEICHNIS

I E I N L E I T U N G

Die Beliebtheit des Halothans in der modernen Narkosetechnik hat in den letzten Jahren erstaunlich zugenommen. Von seinen Vorteilen sollen an dieser Stelle nur einige der wichtigsten genannt werden: Wir verfügen mit dem Halothan über ein weder explosibles noch entflammbares Narkosegas mit der günstigen Eigenschaft, in kürzester Zeit vom Organismus aufgenommen und wieder abgegeben zu werden, so daß es gut steuerbar ist. Es bewirkt, daß der Patient in einen ruhigen Schlaf fällt und sein Schmerzerlebnis frühzeitig ausgelöscht wird. Es handelt sich also um ein Narkosegas, das durch die Lungen mit jedem Atemzug neu in den Organismus gelangt und - wird kein Halothan mehr angeboten - in umgekehrter Weise mit jedem Expirium den entgegengesetzten Weg aus dem menschlichen Körper herausfindet. - In neuester Zeit wird allerdings über Versuche berichtet, deren Ergebnisse eine Ausscheidung von Halothan-Abbauprodukten auch im Urin bis zu 5 % aufweisen.¹ Ein weiterer Vorzug des Halothans soll hier angeführt werden: Allem Anschein nach ist eine Halothan-Narkose nicht nur gut verträglich, sondern es haben sich bis jetzt erst wenig Spätfolgen gezeigt, die dem menschlichen Organismus Schaden zugefügt hätten, vorausgesetzt man hält sich an niedere Konzentrationen.

Nach dem heutigen Stand der Narkosetechnik erscheint es, daß das Halothan noch in größerem Umfang bei operativen Eingriffen hinzugezogen werden wird. Warum ist das bis jetzt noch nicht der Fall? Es gibt eine einfache Erklärung: In einem Vorteil des Halothans gegenüber anderen Inhalationsnarkotika liegt gleichzeitig ein Nachteil begründet. Oben wurde die rasche Wirksamkeit des Halothans erläutert. Der Organismus kann bei entsprechender Zufuhr aus dem Verdampfer rasch und viel Halothan aufnehmen. Kreist eine zu große Menge davon im Organismus, fällt der Blutdruck, und es kommt sehr plötzlich zum Atemstillstand,

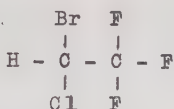
dem das Herzversagen folgt. Der Patient gelangt in ungewünschte Narkosetiefen. Um derartige Zwischenfälle zu vermeiden, müßte ein Plan gefunden werden, nach welchem man das Halothan bei jedem Patienten genau dosieren könnte.

Welche Hilfsmittel sind uns hierzu gegeben: Man kann fortlaufend endotracheal die Konzentration von Halothan messen, um ein genaues Bild von der Halothan-Konzentration zu bekommen, die der Patient während jedes beliebigen Zeitpunktes der Narkose tatsächlich einatmet. Nun ergeben sich die Fragen: Läßt sich eine Beziehung aufdecken zwischen bestimmten endotracheal gemessenen Konzentrationen von Halothan und solchen, die gleichzeitig aus dem kreisenden Blut des betreffenden Patienten gewonnen werden? Sind diese parallel abgenommenen Werte einer bestimmten Narkosetiefe zuzuordnen? Und weiter: Besteht vielleicht ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und diesen Werten? Lassen diese Fragen sich in irgendeiner Art ergründen, so sind wir folgender interessanter Frage einen Schritt näher gerückt, und zwar: Welches sind die Wege und Wirkungsorte des Halothans im Organismus? - Die Bedeutung, die ein solches Erkennensuchen von grundlegenden Vorgängen im Organismus in sich trägt: Die Halothan-Narkose kann in Zukunft genauer dosiert werden und verliert weiterhin an Gefährlichkeit.

II M E T H O D I K

A) Charakteristika von Halothan

Das Halothan ist ein halogenerter Kohlenwasserstoffabkömmling mit folgender Strukturformel:



Es handelt sich also um das

2-2-2-trifluor-chlor-brom-äthan

Physikalische Charakteristika:

Molekulargewicht:	197,39
Siedepunkt:	50,2° C
Spezifisches Gewicht:	1,87 bei 20° C
Dampfspannung:	241,5 mm Hg bei 20° C
Löslichkeit in Wasser:	0,345 vol %

Verteilungskoeffizienten von Halothan²

$$\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}} = 330 \quad (3)$$

$$\frac{\text{Blut}}{\text{Gas}} = 3,6$$

$$\frac{\text{Lipid}}{\text{Blut}} = 50,0$$

$$\frac{\text{Gehirnkonzentration}}{\text{Blutkonzentration}} = 1,5 \quad (\text{Maus})$$

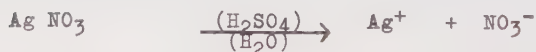
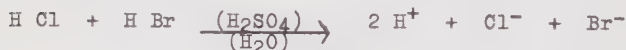
B) Bestimmungsmöglichkeiten von Halothan im Blut

Für die Bestimmung des Halothans im Blut sind zwei Wege vorgezeichnet. Einmal kann man das Halothan, das leicht flüchtig ist, als Ganzes aus dem Blut wieder entfernen und mit einem Gas-Chromatographen^{4u.5} messen.

Zum anderen kann man auf chemischem Wege die Chlor- und Bromionen des Halothan-Moleküls abspalten und ihren Niederschlag fotometrisch erfassen. Letztere Methode wurde bei folgenden Versuchen angewandt.

C) Beschreibung der Halothan-Bestimmung im Blut

In Anlehnung an die Versuche von Duncan und ihrer Modifikation von J.G. Robson und Peter Welt⁶ wurden Versuche durchgeführt, die auf folgenden chemischen Reaktionen beruhen:



Der Niederschlag des Silberchlorids und des Silberbromids wird nephelometrisch bestimmt.

Die folgende Beschreibung enthält einige Abwandlungen der Methode, die ihre Handhabung erleichtern und ihre Genauigkeit erhöhen.

Herstellung der Lithium-Aluminiumhydridlösung:

LiAlH_4 wird benutzt als Lösung in wasserfreiem Di-äthyläther. (In den käuflich erworbenen wasserfreien Di-äthyläther - Riedel de Haën - wurde noch einmal metallisches Natrium gepreßt.) 500 mg des pulverförmigen LiAlH_4 (Merck) wird mit 20 ml des wasserfreien Di-äthyläthers 4 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und durch eine Fritte Nr. G 3 gesaugt. Das Filtrat wird in einer Waschflasche mit Di-äthyläther auf 100 ml aufgefüllt, durch die möglichst wasser- und sauerstofffreier Stickstoff geleitet wird. (Die Prüfung des Stickstoffs auf Sauerstoff wurde mit Methylenblau-Leucoform farblos durchgeführt, die auf Wasser mit Kieselgel + Feuchtigkeitsindikator.) Anschließend wird die Lösung mit Hähnen abgedichtet und unter Lichtausschluß aufbewahrt. (Gefahr der Peroxydbildung.)

Herstellung von Lösungen für die Eichkurven:

Bei den späteren Versuchen am narkotisierten Patienten werden je 4 ml Blutproben entnommen, deren unbekannte Halothan-Konzentrationen sich mit je 6 ml Petroläther durch Schütteln ins Gleichgewicht setzen. Um eine Eichkurve mit bekannten Halothan-Konzentrationen herzustellen, wird das Halothan dem Petroläther beigelegt, welches sich ebenfalls durch Schütteln in ein Gleichgewicht setzt mit einem noch unbeschicktem Normalblut. Als erstes jedoch wird die Genauigkeit der chemischen Methode untersucht, indem das Halothan aus einem Petroläther bestimmt wird, der nicht mit Blut in Berührung gekommen war. Es werden Versuchsserien mit Doppelbestimmungen für jede Konzentration hergestellt, bis die Halothan-Petroläther-Eichkurve einen fast geradlinigen Verlauf zeigt. Siehe Abb. 1.

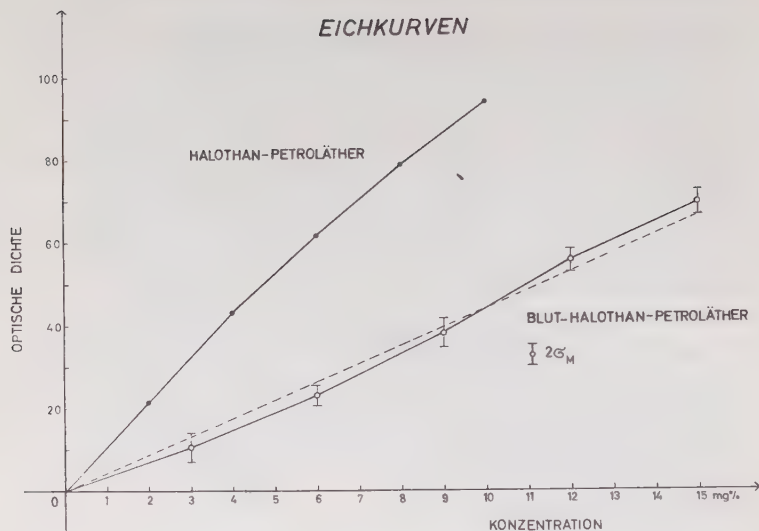


Abb. 1

Ein 100 ml-Meßkolben wird bis knapp unter die Graduierung mit Petroläther angefüllt, 400 mg Halothan werden mit einer Enzymtestpipette (entspr. 0,215 ml Halothan) hineingegeben; der Kolben wird verschlossen, damit der Halothan-Dampf im Hals sich löst und anschließend mit Petroläther bis zur Marke aufgefüllt. In einen zweiten 100 ml-Kolben wird Petroläther gegeben, 5 ml der ersten Lösung hinzugefügt und ebenfalls auf 100 ml aufgefüllt. Die Endlösung enthält dann 0,2 mg Halothan in jedem ml Lösung.

20 ml Schliffgläschen werden bereitgestellt, die peinlich sauber und trocken sein müssen, nachdem sie mit Aqua dest. gespült wurden. Bekannte Volumen von Petrol-

äther und Halothan-Petrolätherlösung werden hineingefüllt, so daß Konzentrationen von 1 - 10 mg % Halothan entstehen. - Jede Probe wird mit 1 ml Lithium-Aluminiumhydrid beschickt, zugestöpselt und geschüttelt. Die Reduktion findet bei Raumtemperatur statt und wird nach 20 Minuten beendet, indem das überschüssige Reagens durch je 1 ml 50 Vol %iger Schwefelsäure zerstört wird. Anschließend erhält jede Probe 5 ml Aqua bidest. und wird wieder 1 Minute lang geschüttelt, damit der entstandene Niederschlag in Lösung gehen kann. Jeweils 5 ml der wässrigen Phase werden mit Vollpipetten in eine neue Serie von Gläsern gegeben. Beim Durchgang durch die Petrolätherphase setzen sich geringe Mengen davon in der Pipette ab, die durch ein kurzes Durchblasen entfernt werden können. - Werden anstelle der Pipetten Spritzen mit V 2 A-Kanülen benutzt, so gehen Metallionen in Lösung, ein Vorgang, der mit dem bloßen Auge durch Entwicklung von Wasserstoff zu erkennen ist. Die Ergebnisse der folgenden Nebelmessung werden dadurch ungenau. -

Die Proben werden mit je 2 ml 0,01 n Silbernitratlösung beschickt und für 25 Minuten in eine Dunkelkammer gebracht, dergestalt, daß jede Probe für sich vom Licht abgeschlossen ist.

Der entstandene Niederschlag wird nephelometrisch gemessen. Es wurde ein Photometer Eppendorf benutzt (alte Bauart der Firma Netheler & Hinz GmbH., Hamburg). Bei der Messung des seitlichen Streulichtes unter 90° und der Verwendung einer zusätzlichen Optik (Nephelometriefilter 400 - 600 m μ) wurde der Trübungsstandard Nr. 1420 benutzt. Dieser Trübungsstandard war aus einem "Trübglass" der Firma Jenaer Glaswerke, Jena, hergestellt.

Ist die Eichkurve für die verschiedenen Konzentrationen von Halothan angenähert linear (siehe Abb. 1), so können Eichkurven von Halothan hergestellt werden, das mit Blut in Berührung gekommen war. Zu diesem Zweck ist folgender zusätzlicher Arbeitsgang erforderlich. 10 ml fassende Schliffgläschen werden mit je 6 ml Petroläther verschiedener Halothan-Konzentrationen vorbereitet und mit je 4 ml halothanfreiem Patientenblut beschickt, das mit einer langen Kanüle unter die Petrolätherschicht gespritzt wird. Zur Verhinderung der Spontangerinnung des Blutes werden die 10 ml-Spritzen zuvor mit Heparin benetzt. Damit sich das Halothan zwischen den beiden Phasen Blut und Petroläther in ein Gleichgewicht setzen kann, werden die Gläschen 30 Minuten lang in horizontaler Lage und Längsrichtung geschüttelt.

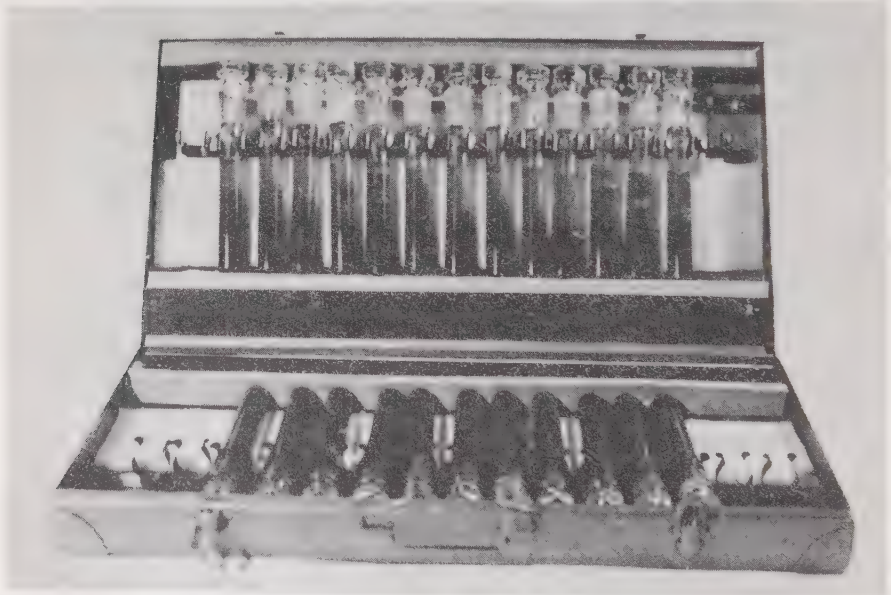


Abb. 2

Die Kontaktfläche der beiden Phasen wird dadurch größer, als bei Drehung der Gläschen in horizontaler Lage am Rande eines Rades (nach J.G. Robson und Peter Welt). Es folgt die Zentrifugierung (20 Min.), damit beide Phasen scharf voneinander getrennt werden. Je 5 ml der Petrolätherphase werden mit einer Vollpipette in 20 ml fassende Schliffgläschen gegeben, und nun folgt der weitere Arbeitsgang, wie er bereits oben für die Halothan-Petroläther-Eichkurve beschrieben wurde. Zeigt die entstandene Blut-Halothan-Petroläther-Eichkurve einen mit wachsenden Konzentrationen annähernd geradlinigen Verlauf, kann mit Versuchen am narkotisierten Patienten begonnen werden. Je zwei Werte pro Patient reichen dann aus, um den folgenden unbekannten Konzentrationen in der jeweiligen Eichkurve einen Platz zu geben.

D) Bestimmung von Halothan im Atemgas

Halothan absorbiert sowohl im UV- als auch im IR-Bereich in Spektral-Banden Strahlung. Diese Eigenschaft ermöglicht die Bestimmung von Halothan in der Gasphase mit einem Ultra-Rot-Absorptions-Schreiber (URAS, Narkometer nach Vonderschmitt, Hersteller Hartmann & Braun, Frankfurt am Main;

Einstellzeit $\approx$ 0,2 sec

Empfindlichkeit: 3 Vol % Halothan

$\triangleq$ dem Vollausschlag

Genauigkeit $\approx$ $\pm$ 3 % des Vollausschlages)

Meßprinzip

Vergleichsmessung: Zwei Infrarotstrahlen wirken auf eine Meßkammer ein. Wird ein IR-Strahl durch das zu messende Gas geschwächt, überwiegt der Effekt des anderen. Hierdurch wird eine Kapazitätsänderung eines Kondensators bewirkt. Diese wird gemessen und

ist der Konzentration des zu messenden Gases proportional. Zwischen einzelnen Gasen bestehen "Querempfindlichkeiten", so z. B. zwischen Halothan und N_2O . Durch Vorschalten entsprechender Filterküvetten in den Strahlengang des Analysators kann die N_2O - Querempfindlichkeit bis auf geringe Reste - die bei genauen Messungen zu berücksichtigen sind ($100\% N_2O \approx 0,18\% \text{ Halothan}$) - beseitigt werden.

Die Anzeigegeschwindigkeit liegt bei etwa 2/10 sek. Dadurch ist man in der Lage, die Konzentrationsänderungen während einzelner Atemzüge zu bestimmen. Erst das Vorhandensein eines solchen schnellen Analysators ermöglichte die Entdeckung des Phänomens "Isokonzentration" und damit diese Untersuchungen.

E) Das Phänomen der Isokonzentration

Bei der Beschreibung des Phänomens "Isokonzentration" sei auf die Veröffentlichung von H. Oehmig⁷ hingewiesen. An dieser Stelle sollen folgende Gedanken aufgegriffen werden: Bei der fortlaufenden Messung der Halothan-Konzentration im Endotracheal-Tubus mit dem zuvor beschriebenen Ultra-Rot-Absorptions-Schreiber wurden Beobachtungen gemacht, die besondere Beachtung verdienen. Zu Beginn der Narkose, also beim Anfluten des Halothans, zeigt der Schreiber Konzentrationsschwankungen an, die synchron mit der Atmung verlaufen. Bei jedem Inspirium wird dem Patienten eine bestimmte Konzentration Halothan angeboten, die er einatmet und die im Tubus vom Schreiber registriert wird. Umgekehrt zeigt bei jedem Expirium der Schreiber die Halothan-Konzentration an, die vom Organismus ausgeatmet wird. Die Größe der Konzentrationsschwankungen kann als Maß für die aufgenommene Halothan-Menge gelten. Wird nun die Halothan-Zufuhr nach einiger Zeit gedrosselt, verringert sich die Amplitude zwischen In- und Expirationswert. Sie erreicht schließlich den Wert Null, um bei weiterem Konzentrationsabfall im Narkosegerät wieder zuzu-

nehmen. Die Schwankungen verlaufen jetzt aber entgegengesetzt zur Ein- und Ausatmung. Bei dem Wert Null überkreuzen sich die Hüllkurven von In- und Expirationswerten. Dieser Zustand von in- und expiratorischer Konzentrationsgleichheit wird als Isokonz-Wert von Halothan bezeichnet.

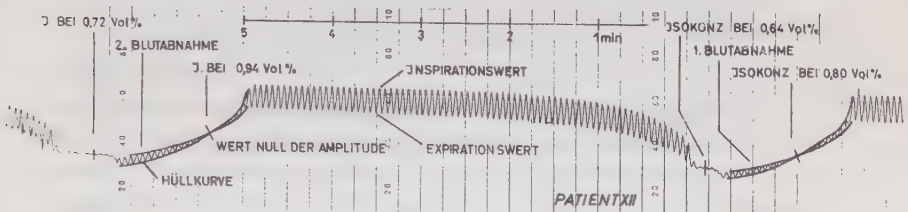


Abb. 3 Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen!

Isokonzentration besagt also, daß beim Ein- und Ausatmen keine Konzentrationsunterschiede mehr festzustellen sind. Zu folgern wäre, daß sich das Blut ebenfalls zu dieser Zeit in einem Gleichgewichtszustand befände gemäß dem Verteilungskoeffizienten von Halothan: Blut/Gas = 3,6, einem Gleichgewichtszustand, der dem Isokonz-Wert von Halothan zugeordnet werden könnte.

Es wurden nun Versuche mit folgender Fragestellung vorgenommen: Läßt sich tatsächlich eine Beziehung aufdecken zwischen Isokonz-Werten von Halothan in der Atemluft eines Patienten und dem Gehalt an Halothan in seinem venösen Blut, das zur gleichen Zeit abgenommen wurde?

F) Beschreibung der Versuchsanordnung

Die Messungen wurden an Patienten durchgeführt, die sämtlich endotracheal intubiert waren und folgende Narkotika bekamen: ein Thio-Barbiturat (Trapanal, 100 mg Testdosis, dann nach Erfordernis), als Relaxans Succinylcholin (1 mg/kg Körpergewicht zur Intubation, anschließend im Zeitabstand von 5 min. oder länger je 30 mg zur Aufrechterhaltung der Relaxation. Zur Vermeidung der durch Succinylcholin bedingten häufig auftretenden Muskelschmerzen erhielt jeder Patient vor der Succinylcholin-Gabe 1 mg Di-methyl-d-tubo-curarin). Das zugeführte Atemgemisch bestand aus Lachgas-Sauerstoff (2,8 l N₂O + 1 l O₂/min). Die Beatmung der Patienten wurde im halbgeschlossenen Narkosesystem durchgeführt. (Siehe Abb. 11) Je nach Bedarf bekam der einzelne Patient Blut, Kolloide oder Kristalloide zugeführt (Infusionen i.v.: Plasma, Humanalbumin, Makrodex, Periston, Laevulose, Sterofundin, siehe Abb. 4).

Bevor der eigentliche Versuch begann und der Halothan-Verdampfer aufgedreht wurde, mußten dem Patienten zwei normale Blutproben für die Eichkurve entnommen werden. Anschließend ließ man das Halothan einströmen, und zwar wurde die Konzentration pro Minute um 0,5 der am Verdampfer angezeigten Volumprozent gesteuert bis zu 2 oder 2,5 Volumprozenten, je nachdem, was für den Patienten an angebotener Halothan-Menge verträglich war (nach klinischen Zeichen). Nach 5 Minuten wurden die ersten Werte abgenommen, und zwar folgendermaßen: Der Halothan-Verdampfer wurde rasch abgestellt, während die Ausschläge am Narkometer beobachtet wurden. War der oben beschriebene Isokonzentration-Wert erreicht, so wurden möglichst rasch 10 ml Blut für eine doppelte Blutbestimmung entnommen, und zwar aus einer Vene des Unterarmes, bei einzelnen Patienten aus einer Venae jugulares. War die Blutentnahme beendet, konnte wieder Halothan aus dem Verdampfer zugeführt werden.

Beim Zurückgehen auf die ursprüngliche Halothan-Konzen-

tration wurde der Isokonz-Wert noch einmal überprüft. Es ließ sich festhalten, daß er je nach angebotener Halothan-Konzentration und Dauer der Zufuhrsperrre des Halothans aus dem Verdampfer verschieden schnell niederen Werten zustrebte. Nach weiteren 5 Minuten Halothan-Zufuhr wurden in oben beschriebener Weise die zweiten Werte abgenommen, sowohl die der Atemluft als auch die des Blutes und so fort. Das Ziel der Halothan-Einstellung war, möglichst viele verschiedene Isokonz-Werte und die dazu gehörigen Blutwerte bei einem Patienten zu bekommen, natürlich ohne ihm Schaden zuzufügen (z.B. starker Blutdruckabfall innerhalb kurzer Zeit).

War die Narkose beendet, wurden die Blutproben analysiert in der Art, wie sie oben bereits beschrieben wurde. Für jeden Patienten wurde ein Meßprotokoll angelegt. (Weitere Aufzeichnungen in der unveröffentlichten Arbeit.)

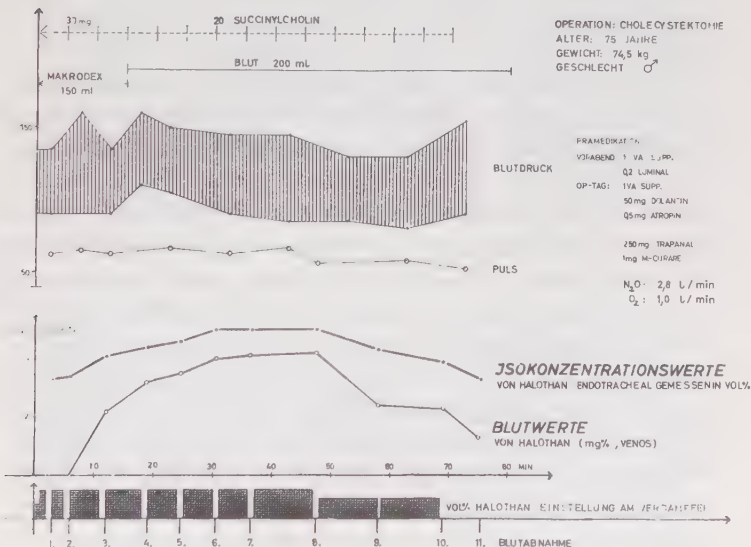


Abb. 4: Meßprotokoll

G) Fehlermöglichkeiten

Welches sind nun die Fehlermöglichkeiten, die sowohl im Hinblick auf eine Grenze der Methode Gestalt annehmen, als auch Unzulänglichkeiten, die sich während der Versuche selbst nicht vermeiden ließen? Zum anderen: Welche Verbesserungsvorschläge würden die Genauigkeit weiterer Versuchsreihen erhöhen?

Wenden wir uns als erstes der Messung der Isokonz-Werte zu. Da die hierfür benötigten Narkometer noch nicht serienmäßig hergestellt werden, also auch noch nicht vollkommen technisch durchkonstruiert sind, mußten sie des öfteren ausgewechselt werden. Vergleicht man die Messungen der 3 benutzten Geräte, muß man feststellen, daß sie unter sich Abweichungen der Werte anzeigten. Es konnten deshalb nur Patienten verglichen werden, die mit dem gleichen Narkometer gemessen waren. Die Technik der Isokonz-Messung kann in dieser Hinsicht noch verfeinert werden. Eine zweite Fehlerquelle ergab sich aus folgendem: Um eine genügende Patientenzahl zu bekommen, mußten die Narkosen an Narkosegeräten verschieden großen Gasvolumens durchgeführt werden. Dabei gilt es, folgendes zu beachten: Je größer das Gasvolumen eines Narkosegerätes ist, eine desto längere Zeit wird bei einem bestimmten Gaszufluß (z.B. 3,8 l/min.) benötigt, um eine bestimmte, unter dem Isokonz-Wert liegende Halothan-Konzentration zu erzielen. Da der Gasaustausch zwischen Lungenalveole und Blut sehr rasch erfolgt, ist es nicht gleichgültig, ob die dem Isokonz-Wert entsprechende Gaskonzentration schnell oder langsam erreicht wird. In letzterem Fall hat bereits eine Abflutung von Halothan aus dem Blut begonnen. Folgerung: Die Genauigkeit der Messung der Isokonz-Werte kann erhöht werden, werden dazu Narkosegeräte annähernd gleichen und nicht zu großen Gasvolumens benutzt.

Als letztes sei hier in Bezug auf die Messung der

Isokonzentration angeführt, daß wegen technischer Schwierigkeiten nicht ein Untersucher die Messung aller Isokonz-Werte vornehmen konnte, sondern mehrere daran beteiligt waren. Auch hierauf kann die Schwankungsbreite der Isokonz-Messung bezogen werden.

Um zu einer bestimmten Zeit eine angemessene Menge Blut zu bekommen, mußte in vielen Fällen zuvor mit einer Manschette gestaut werden. Nun konnte zwar zur rechten Zeit genügend Blut entnommen werden, jedoch waren durch diese Abschnürung vom übrigen Kreislauf gewisse Konzentrationsunterschiede in Kauf zu nehmen. Wohl war vor dieser Maßnahme versucht worden, ob sich ein Zwei-Wege-Hahn, eine Braunüle oder eine Venae sectio für den einzelnen Versuch besser eignen würden, jedoch ohne den gewünschten Erfolg. Die besten Erfahrungen wurden gemacht, indem man das Blut vor der Abnahme mit einer Zweier-Spritze einige Male hin- und herpendeln ließ, so daß die Vene bei dem bestimmten Zeitpunkt ein möglichst großes Lumen durch Blutfüllung aufwies. (Cave mechanische Traumatisierung des Blutes!) In Ausnahmefällen wurde am Patienten eine der Venae jugulares punktiert. Dadurch wurde die Stauung des Blutes vermieden und die zeitliche Ausdehnung der einzelnen Blutabnahmen auf ein Mindestmaß herabgesetzt.

Für weitere Versuche am Tier wird vorgeschlagen, einen Katheter in die Vena cava zu legen, so daß die Genauigkeit der Ergebnisse weiterhin erhöht werden kann.

Betrachten wir den chemischen Untersuchungsgang für die einzelnen Blutproben, so kann außer den bereits beschriebenen und angewendeten Verbesserungen noch ein Hinweis in Bezug auf die Nephelometrie gegeben werden. Es ist bekannt, daß es für jede Extinktionsmessung einen optimalen Bereich gibt. Höhere und niedrigere Konzentrationen erfahren bei ihrer Bestimmung nicht die

entsprechende Genauigkeit. Besonders hohe Konzentrationen könnten infolgedessen z.B. durch einfache Verdünnung in den optimalen Meßbereich verschoben werden.

III VERSUCHS ERGEBNISSE

A) Eichkurven

Es wurden 19 Halothan-Petroläther-Eichkurven hergestellt, bis der Kurvenverlauf bei wachsenden Konzentrationen einen geradlinigen Anstieg zeigte. Die Doppelbestimmungen für jede einzelne Konzentration wiesen nur noch geringgradige Abweichungen auf. (Siehe Abb. 1)

Anschließend an diese Bestimmungen wurden 5 Blut-Halothan-Petroläther-Eichkurven angefertigt. Abgestufte Mengen Halothan wurden dem Petroläther zugefügt, der mit der angegebenen Blutmenge geschüttelt wurde. Der Mittelwert aus diesen Kurven ist ebenfalls auf Abb. 1 eingetragen.

Dreimal wurden je 12 Proben derselben Konzentration (9 mg % Halothan) hergestellt, um die Genauigkeit der Methode zu prüfen. $\bar{6E}$ also die Streuung einer Stichprobe betrug zwischen 5,42 und 5,46 %.

Der Verteilungskoeffizient Blut/Petroläther betrug bei drei verschiedenen Konzentrationsgruppen 0,38, d.h. ungefähr $4/10$ des ursprünglich zugegebenen Halothans lassen sich bei "Blutbestimmungen" nachweisen.

B) Versuche ohne Isokonz-Messung

Patientenmaterial:

Nr.		Alter	Gewicht	Operation
1	♀	24 Jahre	101,5 kg	Cholecystektomie
2	♂	62 "	65,0 kg	Magenresektion
3	♂	31 "	73,5 kg	Anus-praeter-Rückver-
4	♂	17 "	58,0 kg	Appendektomie lagerung
5	♀	42 "	71,5 kg	Mamma-Amputation
6	♀	63 "	67,5 kg	Mamma-Resektion
7	♂	64 "	69,5 kg	Strumaresektion
8	♀	24 "	59,5 kg	Cholecystektomie
9	♀	44 "	60,0 kg	Ablatio mammae

Tabelle 1

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, wurden 9 Patienten verschiedenen Geschlechtes, verschiedenen Alters und Gewichtes während verschiedener Operationen untersucht. In Abständen von 5 Minuten oder weniger wurde Blut abgenommen und so die Konzentrationsänderung von Halothan im Blut während einer kombinierten Halothan-Narkose verfolgt. (Siehe Abb. 5)

KONZENTRATIONSÄNDERUNG VON HALOTHAN
IM BLUT WÄHREND EINER INTUBATIONS-
NARKOSE (PATIENT 8)

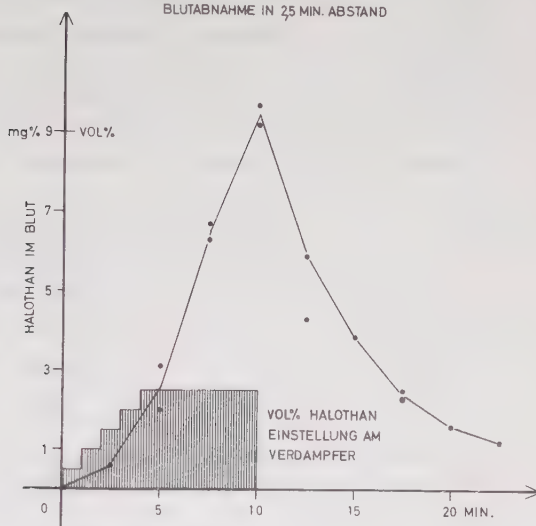


Abb. 5

Schon bei diesen Vor-Versuchen fiel auf, daß adipöse Patienten eine besondere Halothan-Verteilung im Blut anzeigten, was bei späteren Versuchen mit Isokonz-Bestimmung noch genauer untersucht wurde.

3) Versuche mit Ieckums-Messung

Patientenmaterial:

Nr.	Alter	Gewicht	Operation
I	0 21 Jahre	56,0 Kg	Strumaresektion
II	0 21 "	56,0 Kg	1. Schenkelamputation
III	0 26 "	70,0 Kg	Magenresektion
IV	0 21 "	74,0 Kg	2. Schenkelamputation
V	0 24 "	55,0 Kg	Magenresektion
VI	0 24 "	55,0 Kg	Strumaresektion
VII	0 26 "	70,0 Kg	1. Schenkelamputation
VIII	0 26 "	70,0 Kg	Magenresektion
IX	0 26 "	51,0 Kg	Magenresektion Cholecystektomie
X	0 22 "	62,0 Kg	"Zweites Ligament"
XI	0 25 "	74,0 Kg	Magenresektion
XII	0 26 "	55,0 Kg	Kniarthrodesis
XIII	0 26 "	74,0 Kg	Typhloithomie
* XIV	0 24 "	60,0 Kg	Sacro-abdominale Rectumextirpation
* XV	0 23 "	91,0 Kg	Strumaresektion
* XVI	0 20 "	64,0 Kg	Typhloithomie
* XVII	0 21 "	66,0 Kg	Prostektomie eines Harna-Pancre
XVIII	0 23 "	72,5 Kg	Magenresektion
* XIX	0 22 "	90,5 Kg	Sacro-abdominale Rectumextirpation
XX	0 26 "	74,5 Kg	Hemicolectomie
XXI	0 26 "	71,0 Kg	Cholecystektomie
XXII	0 25 "	74,0 Kg	Cholecystektomie

* Saccus Perforatus

Beobachtung

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, wurden 22 Patienten (♂ 15, ♀ 7) verschiedenen Alters, Gewichtes und bei verschiedenen Operationen untersucht. Wir hielten uns bei der Einstellung des Halothan-Verdampfers an ein bestimmtes Grundschema, das für den einzelnen Patienten je nach seinem Bedarf variiert wurde. In der Einleitungsphase wurde die Halothan-Zufuhr pro Minute um 0,5 Vol% gesteigert bis zu 2 oder 2,5 Vol% oder auch weniger; diese Einstellung wurde so lange, wie es für den Patienten verträglich war, beibehalten und anschließend auf eine Erhaltungsdosis von 0,7 - 0,5 Vol% herabgesetzt. Wie schon angeführt, wurde versucht, bei jedem Patienten möglichst viele verschiedene Isokonz-Werte in Verbindung mit den gleichzeitig abgenommenen Blutwerten zu erhalten.

D) Koordination von Blut- und Isokonz-Werten

Die experimentell gefundenen Werte der Halothan-Bestimmung im Blut als auch die der Halothan-Bestimmung in der Atemluft wurden als erstes in einer Tabelle gegeneinander aufgetragen. Wie schon bekannt, wurden 3 verschiedene Narkometer benutzt. Es stellte sich heraus, daß diese Meßgeräte Abweichungen voneinander anzeigten, so daß die Patienten ebenfalls in Gruppen aufgeteilt werden mußten. Mit dem 3. Narkometer wurden 11 Patienten gemessen, deren Werte in Tabelle 3 zusammengefaßt sind.

WERTEPAARE : HALOTHAN ^{gas} (Vol%) - HALOTHAN ^{blut} (mg%) BEI JSOKONZ											
	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XVIII	XX	XXI	XXII
0,20	VOL % HALOTHAN GAS BEI JSOKONZ			0,20 2,0	NUMMERN DER PATIENTEN						
0,25				0,25 3,3				0,26 0,6	0,27 0,7		
0,30			0,34 0,9 0,34 1,7					0,34 3,9			0,33 1,3
0,35		0,38 1,5	0,38 2,1 0,39 2,3 0,39 2,4	0,36 2,2	0,38 4,1		0,35 1,9 0,37 2,3	0,37 5,4 0,39 2,1	0,37 1,9 0,38 1,8 0,38 1,8	0,35 2,4	0,39 2,5
0,40		0,40 2,3	0,40 2,3						0,40 2,2 0,44 3,5		0,41 2,2 0,43 2,4 0,44 3,2
0,45		0,45 6,3 0,48 1,0	0,45 2,7 0,46 3,0	0,46 3,2		0,48 1,0	0,48 4,6	0,49 3,7	0,45 6,4 0,46 7,1 0,49 5,5		0,46 3,5
0,50		0,53 4,0 0,53 8,4	0,50 4,7	0,50 4,0	0,50 4,9			0,52 9,2	0,51 5,4 0,53 6,9	0,50 5,9 0,54 3,6	0,50 4,0 0,50 4,1 0,50 4,5
0,55		0,55 7,2 0,58 9,0	0,58 6,2		0,56 6,8 0,56 6,8 0,57 6,0 0,59 9,0	0,56 11,5 0,56 11,7 0,56 11,9 0,57 12,9	0,56 7,6	0,55 5,2		0,56 5,4 0,58 6,0 0,58 7,0 0,58 7,6	
0,60		0,60 6,1	0,63 7,8		0,60 8,1			0,62 7,5			
0,65		0,65 7,1									
0,70		0,72 9,3				0,72 9,7					
0,75		0,75 9,6									
0,80						0,83 11,0 0,84 16,1					
0,85						0,88 14,7					
0,90						0,90 17,0 0,90 16,7 0,91 16,0 0,92 15,4					
0,95						0,95 17,9					

Tabelle 3

Als nächstes wurden die einzelnen Patienten in ein Koordinatensystem mit linearem Maßstab eingetragen. Die X-Achse zeigt während des Zustandes "Isokonz" die Halothan-Konzentration (Vol%) im Atemgas an, die Y-Achse die Halothan-Konzentration (mg%) im venösen Blut während dieses Zustandes. Zur besseren Übersicht seien aus dem Kollektiv der Patienten 3 herausgegriffen, deren Meßergebnisse auch für die anderen charakteristisch sind. (Patient Nr. XVIII und Patient Nr. XX mit Abflutphase, Patient Nr. XXI mit Anflutphase)

ZUSAMMENHANG DER KONZENTRATIONEN :

HALOTHAN_{ATEMGAS} (Vol%) - HALOTHAN_{BLUT} (mg%)

BEI ISOKONZ

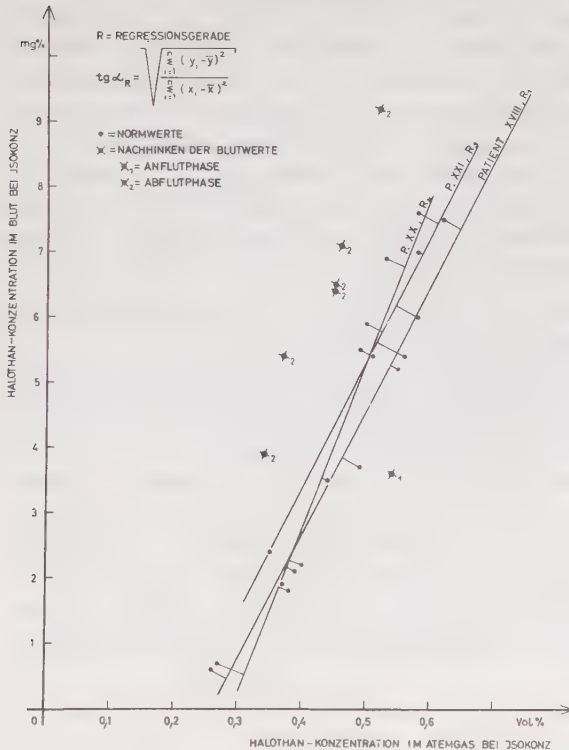


Abb. 6

Es zeigte sich folgendes: Die Halothan-Analyse im Blut ergab immer dann eine gute Koordinierung mit den Isokonz-Werten, wenn die Einstellung am Halothan-Verdampfer über längere Zeit gleich geblieben oder nur geringgradig verändert war. Werte, die auf eine solche Art von verschiedenen Konzentrationen gewonnen waren, ergaben bei Verbindung der einzelnen Meßpunkte angenähert eine Gerade, die bei jedem Patienten ungefähr im gleichen Bereich lag. Diese "ideale" Gerade wurde für jeden Patienten gesondert als Regressionsgerade dargestellt.

Betrachtet man jedoch die Tabelle 3, so fällt auf, daß eine ganze Reihe Blutkonzentrationen nicht zu den entsprechenden Isokonz-Werten passen. Sie wurden durch Straffierung hervorgehoben. Welche Versuchsbedingungen lagen für diese Meßergebnisse vor? Es stellte sich heraus, daß stets dann ein höherer Blutwert, als es dem Isokonz-Wert entsprochen hätte, gefunden wurde, war die Einstellung am Halothan-Verdampfer plötzlich stark verändert worden. Dieser Effekt konnte bei jedem Patienten nachgewiesen werden. Eine zeitlich spätere Blutabnahme bei dem gleichen Patienten ergab wieder Werte, die im Bereich der Norm lagen. Kurzum, bei raschen und starken Veränderungen der einzuatmenden Halothan-Konzentration hinkten die Blutwerte den Isokonz-Werten nach.

Wie konnte es zu einer solchen Erscheinung kommen? Es liegen zwei Erklärungen auf der Hand:

1. Die im Tubus gemessene Konzentrationsgleichheit bei Ein- und Ausatmung entspricht unter den angeführten Versuchsbedingungen nicht den Konzentrationen, die die Lungenalveole in ein Gleichgewicht zwischen Aufnehmen und Abgeben von Halothan für eine bestimmte Konzentration bringen. Es würden sich also z.B. Mischungsvorgänge in den einzelnen Lungenalveolen abspielen, die durch eine Messung im Tubus nicht erfaßbar wären.
2. Eine andere mögliche Erklärung: Man unterscheide bei

der noch unbekannten Bindungsart des Halothans an das Blut zwischen einem Übergangs- und einem Gleichgewichtszustand. Wird dem Blut plötzlich eine große Halothan-Menge aus dem Verdampfer angeboten, so bedarf es einer Zeit t , bis sich zwischen dem Halothan und dem Blut nach einem Übergangszustand (Anflutphase) ein Gleichgewichtszustand herstellt. Ist dieser nach Zeit t erreicht, liegen sämtliche Meßpunkte auf der "idealen" Geraden, der Regressionsgeraden der einzelnen Patienten. (Einen rückläufigen Übergangszustand - Abflutphase - kann man feststellen, wird die Halothan-Zufuhr aus dem Verdampfer plötzlich stark herabgesetzt.) Siehe Abb. 13.

Adipöse Patienten

Aus dem Kollektiv der 16 Patienten, die mit dem dritten Narkometer gemessen wurden, zeigten 5 Patienten eine Besonderheit, die hervorgehoben zu werden verdient. Schon nach dem äußeren Aspekt zeigten diese Patienten eine deutliche Adipositas, die gegen "Normalgewichtige" abgegrenzt werden konnte. Während des Versuches benötigten diese Patienten, wie aus der Erfahrung bereits bekannt, wesentlich größere Mengen an Halothan, um in eine geeignete Narkosetiefe zu gelangen (Verteilungskoeffizient Lipid/Blut = 50). Bei der Auswertung der Versuche ergab sich, daß diese adipösen Patienten einen andersartigen Kurvenverlauf zeigten. Gegenüber dem Normaltyp ist eine Parallelverschiebung der Regressionsgeraden zu höheren Blutwerten zu erkennen. (Siehe Abb. 7)

Wollte man diese Erscheinung richtig deuten, müßte man bei weiteren Versuchen an adipösen Patienten ihre jeweilige Blutzusammensetzung in Bezug auf Fette genauer untersuchen. Es wäre denkbar, daß bei ihnen z.B. die Anzahl der Chylomikronen vermehrt wäre, also mehr Träger vorhanden als im normalen Blut, die das Halothan aufnehmen könnten.

ZUSAMMENHANG DER KONZENTRATIONEN:

HALOTHAN_{ATEMGAS} (Vol%) - HALOTHAN_{BLUT} (mg%)

BEI JSOKONZ

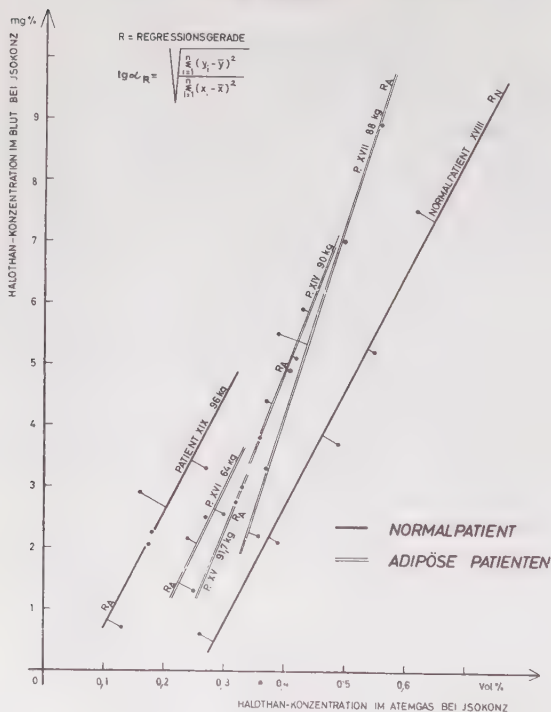


Abb. 7

Aus der Gruppe der 16 Patienten, die mit dem gleichen Narkometer gemessen worden waren, fallen 3 Patienten besonders auf, betrachtet man die Meßprotokolle, in denen in zeitlicher Folge die einzelnen Konzentrationen von Halothan im Atemgas bei Isokonz als auch im Blut verzeichnet sind. Beide Kurven verlaufen angenähert parallel. Im Koordinatensystem eingetragen, liegen diese Punkte im Bereich der "idealen Regressionsgeraden". Beachtet man die Einstellung am Halothan-Verdampfer, so erkennt man, daß sie während längerer Zeit gleich geblieben oder nur geringgradig verändert worden war.

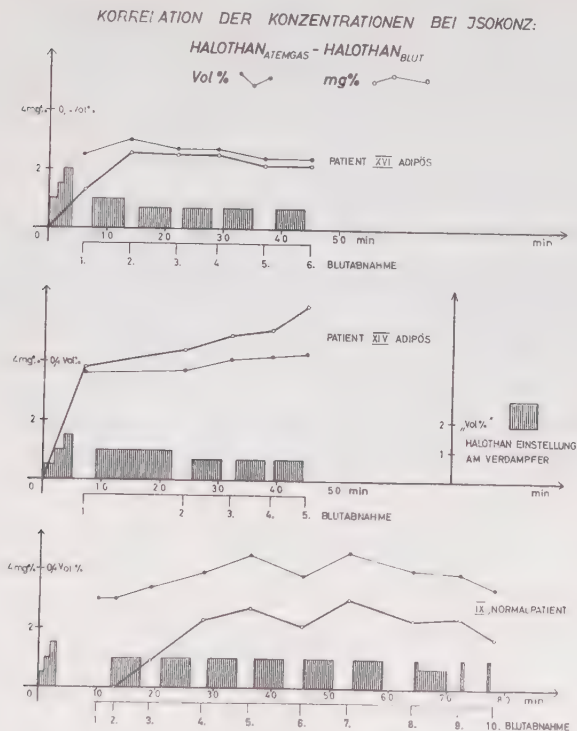


Abb. 8

Die Tatsache, daß in dem von uns gewählten Maßstab die Blut-Konzentrations-Kurven manchmal unterhalb, manchmal jedoch oberhalb der Atemgas-Konzentrations-Kurven bei Isokonz liegen, läßt sich zunächst nicht ohne weiteres erklären. Man könnte an unterschiedliche Affinitäten zwischen Blut und Halothan denken. (Lipidgehalt des Blutes, siehe IV, C, 1 c)

E) Beobachtungen am Narkometer

Bei Bestimmung des Isokonz-Wertes muß die angebotene Halothan-Konzentration kurzfristig unterhalb des Isokonz-Wertes gesenkt werden. Bereits in dieser Zeit sinkt aber der Isokonz-Wert selbst ebenfalls gering ab. Stellt man den Halothan-Verdampfer wieder auf die ursprüngliche Konzentration ein, wird der Isokonz-Zustand retrograd ein zweites Mal durchlaufen. Dieser Wert liegt tiefer als der zuerst gemessene. Die Blutabnahme erfolgte zwischen diesen beiden Isokonz-Zuständen. Es erschien sinnvoll, aus den zwei gemessenen Isokonz-Werten den Mittelwert zu bilden. (Siehe Abb. 3)

Nun kann man folgendes Experiment anstellen: Versucht man, über längere Zeit einen Zustand von Isokonzentration beizubehalten, muß man feststellen, daß während einer Narkose von z.B. 2 - 3 Stunden Dauer, wie sie bei einer Operation durchgeführt wird, bei diesem Versuch der Isokonz-Wert kontinuierlich absinkt. Um dem Isokonz-Wert folgen zu können, muß man infolgedessen ständig die zugeführte Halothan-Konzentration etwas erniedrigen. (Siehe Abb. 9)

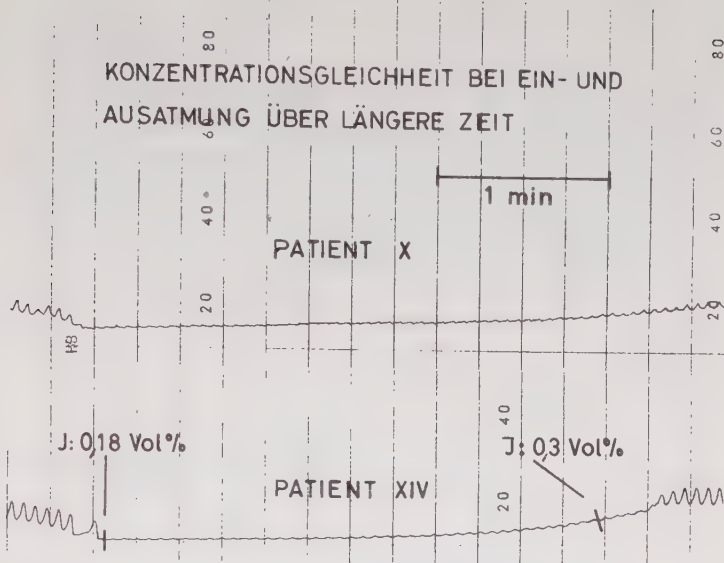


Abb. 9 Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen!

Es ist leicht verständlich, wie diese Erscheinung zustande kommt, bedenkt man, daß das Atemgas des Patienten fortlaufend an Halothan verarmt infolge eines Einstromes in seine (Fett-)Gewebe.

Eine weitere Erscheinung wird die gleiche Ursache haben: Wird bei einem Patienten eine bestimmte Halothan-Zufuhr aus dem Verdampfer über lange Zeit beibehalten (z.B. 20 min.), so zeigt sich, daß In- und Expirationswerte des Patienten bei fortlaufender Messung des Halothans mit dem Narkometer ansteigen. Es ist zu folgern, daß von einem Atemzug des Patienten zum anderen weniger und weniger Halothan in die Körperdepots einströmt, die einer Sättigung entgegenstreben.

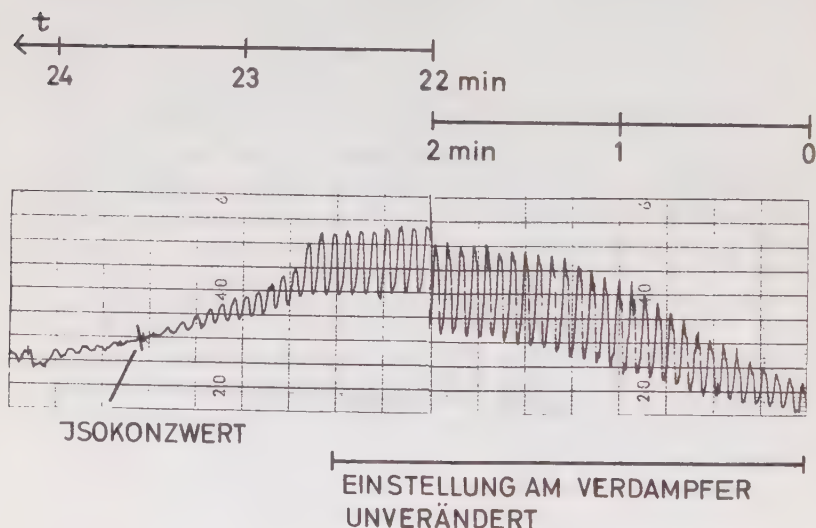


Abb. 10 Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen!

IV DISKUSSION

A) Narkoseschemen

Zur besseren Orientierung seien an den Beginn der Diskussion zwei Skizzen gestellt. Abb. 11 zeigt die Beatmung im halbgeschlossenen System, die bei sämtlichen Patienten mit Isokonz-Messung durchgeführt wurde. Das Gesamtvolumen des Narkoseapparates und der Lunge bei jedem Patienten betrug ungefähr 10 l, das Atemminutenvolumen 8 l, der Zustrom des Frischgases war auf 3,8 l pro min. eingestellt (2,8 l Lachgas und 1 l Sauerstoff pro min.).

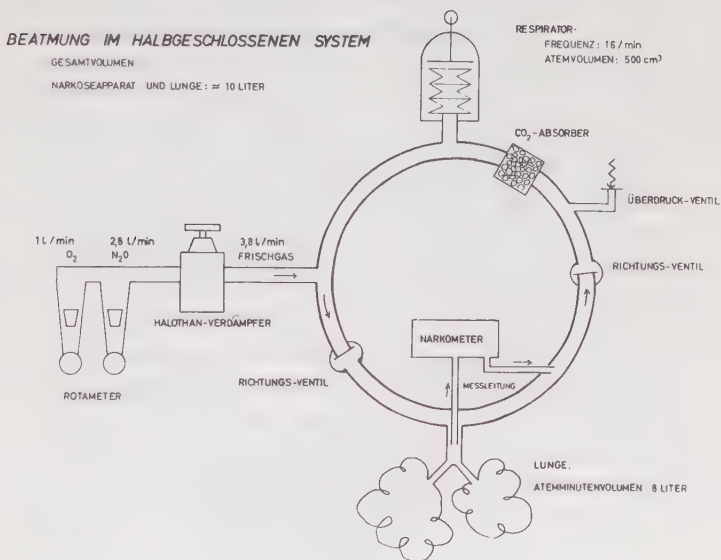


Abb. 11

Abb. 12 zeigt ein Schema über die Verteilung des Halothans im Organismus.

Das Halothan passiert die Alveolmembranen der Lunge, gelangt über das linke Herz schließlich in den Kapillarkreislauf, in dem sowohl das Zentral-Nerven-System (seine Zellen sind besonders empfindlich für das Narkoticum) als auch das Körperfett als besonders wichtig erscheinen. Vom rückfließenden venösen Blut wurde aus einer Vene des Unterarmes, in einzelnen Fällen aus einer der Venae jugulares, Proben zur Bestimmung von Halothan im Blut entnommen. Im Kapillargebiet des Kreislaufes sei die Durchblutung des Gehirns mit 14,5 % der des Fettes (z.B. subcutan) mit 2 % gegenübergestellt.⁸

VERTEILUNG DES HALOTHANS IM ORGANISMUS

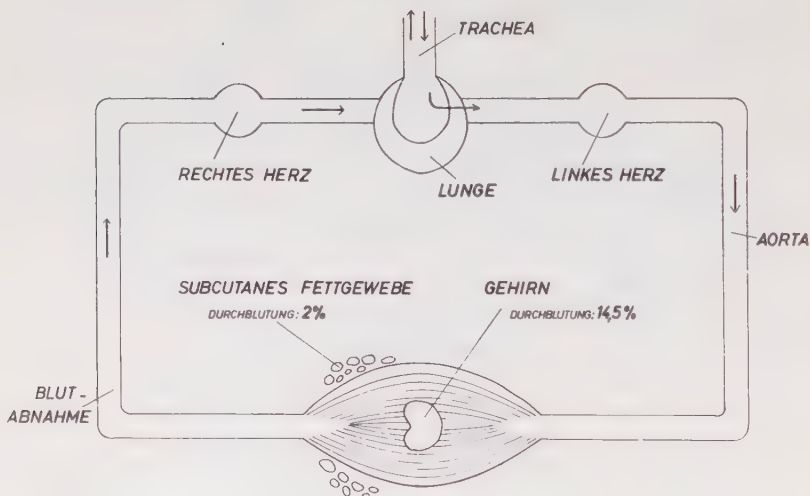


Abb. 12

B) Diskussion zur Methodik

Betrachtet man noch einmal die Methodik, die bei den Messungen angewandt wurde, so könnte bei zukünftigen Versuchen die Bestimmung der Isokonzentration ausgebaut werden. Um eine exakte Bestimmung von Halothan im Blut zu erreichen, könnte die Technik der Abnahme der Blutproben verbessert werden (z.B. im Tierversuch Katheter in die Vena cava einlegen. Sowohl der Ort der Abnahme als auch ihre Dauer wären dann reproduzierbar).

C) Diskussion zu den Versuchsergebnissen

1. Betrachtet man die Versuchsergebnisse in ihrer Gesamtzahl, ergibt sich folgende Frage: Wie kommen bei jedem Patienten Meßpunkte zustande, die erheblich außerhalb seiner Regressionsgeraden liegen?

Drei Möglichkeiten einer Erklärung sollen diskutiert werden:

- a) Bei ruhiger Ein- und Ausatmung eines Patienten beträgt das Atemvolumen 500 cm^3 . Seine Lunge verfügt jedoch außerdem über eine funktionelle Residualkapazität von $3\,200 \text{ cm}^3$ (Expiratorisches Reservevolumen $2\,000 \text{ cm}^3$; Residualvolumen $1\,200 \text{ cm}^3$). Es wurde festgestellt, daß der Isokonz-Wert, gemessen kurz nach plötzlicher und starker Änderung der Halothaneinstellung am Verdampfer, einen relativ hohen dazugehörigen Blutwert aufwies und entsprechend bei langsamem Einstromen von Halothan in das System einen relativ niederen Blutwert. Es bestünde nun die Möglichkeit, daß das Halothan einer gewissen Zeit bedarf, bis eine Isokonzentration endexpiratorisch gemessen, sich ebenfalls in dem expiratorischen Reservevolumen als auch dem Residualvolumen der Lunge herstellt.

Es würde sich also um einen Mischungsvorgang des Halothans in der Lunge handeln, der eine gewisse

Zeit benötigen würde. Zur Abklärung dieser Möglichkeit könnten z.B. Isokonzentrationen bestimmt werden nach mehrmaliger maximaler Expiration.

- b) Eine zweite Annahme besteht darin, daß man sich nicht die funktionelle Residualkapazität der Lunge als Ausgleichshindernis mit einer gewissen Trägheit bei Isokonz-Messungen vorstellt sondern das Blut, in welchem das Halothan weiter transportiert wird. Abb. 13 soll diese Hypothese verdeutlichen. Wartet man nämlich bei plötzlicher und starker Änderung der Halothan-Zufuhr aus dem Verdampfer eine genügend lange Zeit bis zur Isokonz-Messung, liegen sämtliche Meßpunkte auf der "idealen" Geraden, der Regressionsgeraden des betreffenden Patienten.

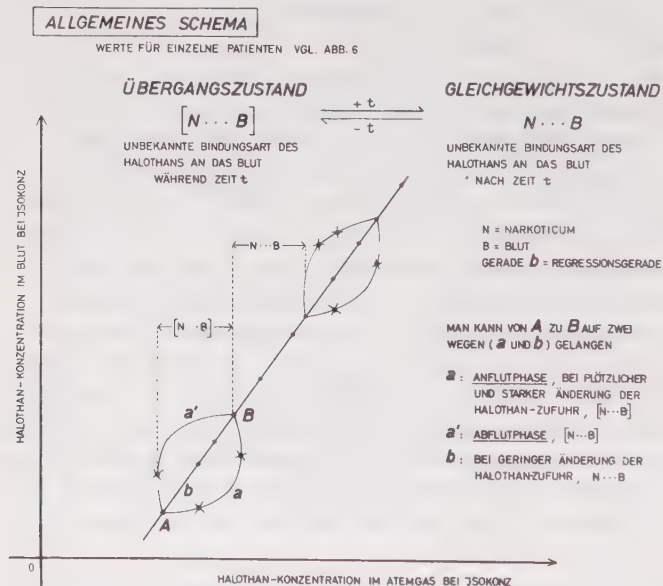


Abb. 13

- c) Eine dritte Möglichkeit, die zur Diskussion steht: Der Lipidgehalt des Blutes, der ein entscheidendes Moment darstellt, wieviel Halothan sich im Blut löst und bindet. Man kann sich vorstellen, daß die Affinität des Halothans zum Blut sich sowohl während einer Operation als auch von einem Patienten zum anderen ändern könnte. Vorschläge zur Klärung dieser Frage: Während eines Tierversuches könnte z.B. eine Lipofundin-Infusion gegeben oder auch mehrmals der Lipidgehalt des Blutes durch Papierelektrophorese festgestellt werden.
2. Bei Betrachtung der Regressionsgeraden der Patienten aufgetragen im Koordinatensystem (die X-Achse entspricht den Vol.-Prozenten bei Isokonzentration im Atemgas, die Y-Achse den mg-Prozenten Halothan im Blut) siehe Abb. 6 u. 7, fällt auf, daß die Geraden nicht bei X und Y gleich Null beginnen sondern die X-Achse ungefähr im Bereich von 0,2 - 0,3 Vol.-Prozenten schneiden. Es erscheint interessant, wie es zu einer solchen Erscheinung kommen konnte. Zu ihrer Abklärung könnten Eichkurven angefertigt werden, die Halothan im Blut zwischen 0,1 - 1 mg-Prozenten angeben. Anschließend könnten Modellversuche am Tonometer durchgeführt werden mit möglichst geringen Isokonz-Werten.
3. Und schließlich eine dritte Frage: Warum liegen die Regressionsgeraden adipöser Patienten an einer anderen Stelle im Koordinatensystem? Besonders für diese Patienten wäre es interessant, den Lipidgehalt des Blutes zu wissen. Sie zeigen nämlich in Bezug auf ihre Isokonz-Werte einen höheren Blutgehalt an Halothan an, als es dem eines Normpatienten entspricht. Aus der Erfahrung als auch aus fortlaufender endotrachealer Messung der Halothan-Konzentration ist bekannt, daß das Halothan bei adipösen Patienten rascher in das Körpergewebe abfließt. Es ist denkbar, daß ihr Blut ebenfalls mehr Halothan aufnehmen kann.

Angesichts der offen gebliebenen Fragen sehe ich die im Anschluß an meine Arbeit noch notwendigen Versuche unter einem Gesichtspunkt, den ich bei H. Netter⁹ anschaulich formuliert fand:

"Daß das Lebendige über die Fähigkeit verfügt, den toten unbelebten Stoff in seine Organisation zu zwingen, ist eine Erfahrungstatsache; zu verstehen, in welcher Beziehung sie zu den verschiedenen biologischen Leistungen steht, ist ein fundamentales naturwissenschaftliches Problem."

V ZUSAMMENFASSUNG

Zur Fragestellung einer exakten Halothan-Dosierung während einer Kombinationsnarkose am Patienten mit endotrachealer Intubation wurde folgendes Problem untersucht: Läßt sich ein Zusammenhang aufdecken zwischen bestimmten endotracheal gemessenen Halothan-Konzentrationen und solchen, die gleichzeitig im kreisenden venösen Blut des Patienten nachgewiesen werden?

Mit Hilfe eines Ultra-Rot-Absorptions-Schreibers (URAS, Narkometer nach Vonderschmitt, Hersteller Hartmann & Braun, Frankfurt am Main) wurden fortlaufend die Halothan-Konzentrationen bestimmt, die der Patient ein- und ausatmete. Während des Zustandes "Isokonzentration" wurden Blutproben entnommen, deren Gehalt an Halothan in Anlehnung an die Versuche von Duncan und ihrer Modifikation von J. G. Robson und P. Welt analysiert wurde.

Folgende Ergebnisse lassen sich gegeneinander abgrenzen:

- 1) Wurde die Halothan-Zufuhr aus dem Verdampfer über längere Zeit beibehalten, ließ sich eine gute Korrelation zwischen Milligramm-Prozenten Halothan im Blut und Volumen-Prozenten Halothan bei Isokonzentration im Atemgas feststellen. Isokonzentration besagt nach H. Oehmig, daß bei einer bestimmten zugeführten Konzentration keine Konzentrationsunterschiede beim Ein- und Ausatmen eines Narkogases mehr festzustellen sind.
- 2) Es fiel auf, daß die Regressionsgeraden der einzelnen Patienten nicht ihren Ursprung im Nullpunkt der X- und Y-Achse nehmen.
- 3) Wurde die Halothan-Zufuhr aus dem Verdampfer des öfteren rasch verändert, ergaben sich abweichende Werte bei den Messungen, deren Abklärung interessant erscheint.
- 4) Es ließ sich feststellen, daß adipöse Patienten in Bezug auf ihre Halothan-Verteilung im Organismus abzugrenzen sind gegen normalgewichtige. Es bleibt zu untersuchen, ob die (Fett-)Löslichkeit des Halothans im Blut von Patient zu Patient unterschiedlich ist.

VI L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ¹ VAN DYKE, R.A., and Biotransformation of
M.B. CHENOWETH Methoxyfluorane and
 Halothane in liver-slices
 Fed.Proc. 23, 179 (1964)

- ² SIESS, M., B. SCHMIDT, Vergleichende Untersuchun-
OEHMIG, H. und E. KIRCHNER gen über narkotische Wir-
 kungen und Toxizität von
 Halothan und Chloroform an
 der Maus
 Bruns' Beitr. 206, 461 (1963)

- ³ MEYER, H.H. Zur Theorie der Alkoholnarkose
 Arch.exp.Path.Pharm.
 42, 109 (1899)

 OVERTON, E. Studien über die Narkose
 Jena 1901
 Pflügers Arch.Physiol.
 92, 115 (1902)

- ⁴ BUTLER, R.A. and Gas chromatography as a method
J. FREEMAN for estimating concentrations
 of volatile anaesthetics in
 blood
 Brit.J.Anaesth. 34, 440 (1962)

- ⁵ PURCHASE, J.F.H. Estimation of Halothane
 tensions in blood by
 Gas chromatography
 Nature 198, 895 (1963)

- ⁶ ROBSON, J.G., P. WELT The estimation of Fluothane
 in blood
 canad.Anaes.Soc.J. 4, 388 (1957)

- ⁷ OEHMIG, H. Halothan-Narkose: Das Phänomen
 der Isokonzentration
 Anaesthesist 11, 156 (1962)

- 8 REIN, H. und
M. SCHNEIDER Einführung in die Physiologie
des Menschen
Springer, Berlin 1960, S. 160
- 9 NETTER, H. Theoretische Biochemie
Springer, Berlin 1959, S. 634

LEBENS LAUF

Am 25. Oktober 1939 wurde ich, Ingrid Helga Schaffernicht, als drittes Kind des Physikers Dr. Walter Schaffernicht und seiner Frau Eleonore geb. Eickmann in Berlin geboren. Ich habe zwei Schwestern und vier Brüder, von denen der zweitälteste mit acht Jahren tödlich verunglückte.

1943 zog meine Familie nach Freiburg/Schlesien. Nach dem Einbruch der Russen in Ostdeutschland mußten wir aus Schlesien flüchten. Wir wurden schließlich nach Clausthal-Zellerfeld/Niedersachsen evakuiert.

Von 1946 - 1950 besuchte ich dort die Volksschule, danach die Oberschule.

Nach der Versetzung meines Vaters im Herbst 1950 nach Ulm besuchte ich dort das Mädchengymnasium bis zum Abitur im März 1959.

Mit dem Sommer-Semester 1959 begann ich in Marburg das Medizinstudium, legte im April 1960 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und im Juli/August 1961 die Ärztliche Vorprüfung.

Die ersten beiden klinischen Semester studierte ich in Berlin und kehrte dann nach Marburg zurück, wo ich mich nach dem Winter-Semester 1964/1965 zum Staatsexamen melden möchte.

Im Winter-Semester 1962/1963 begann ich in der Anaesthesie-Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik und im Pharmakologischen Institut der Universität Marburg mit den Experimenten zu meiner Doktorarbeit und schloß diese im Oktober 1964 ab.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

in Marburg: Ammon, Beckmann, Berendes, Braun-Falco,
Bücher, Dimroth, Exner, Gedigk, Hamm,
Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt,
Hornung, Huber, Jakob, Kessler, Lang,
Linneweh, Lübbers, Mahr, v. Manger-König,
Martini, Maurath, Niessing, Nieth, Oehme,
Oehmig, Petry, Schleyer, Schmid, Schmitz,
Schölmerich, Schwaiger, Seidel, Siegert,
Siess, Straub, Streicher, Vogt, Walcher.

in Berlin: Bruntsch, Bücherl, Franke, Handl, Höring,
Kleberger, v. Kress, Lax, Loeschke,
Masshoff, Oeser, Schmidt, Thomascheck,
Witzgall

